

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Katja Schaaf

Pubertas praecox/Pseudopubertas praecox

Katja Schaaf

Steckbrief

In der Kinder- und Jugendmedizin ist die Beurteilung der Pubertätsentwicklung ein wichtiger Bestandteil der klinischen Tätigkeit. Das vorzeitige Auftreten von Pubertätszeichen führt bei Eltern, Kindern und behandelnden Ärzten häufig zu Verunsicherung, zumal die Ursachen vielfältig sein können. Die Diagnostik und insbesondere notwendige Therapie ist Aufgabe des pädiatrischen Endokrinologen. In diesem Kapitel werden grundlegende Handlungsanweisungen bei Verdacht und zur Bestätigung einer frühzeitigen Pubertät gemacht. Eine wichtige Unterscheidung liegt dabei insbesondere in der Abgrenzung der Pubertas praecox zu Normvarianten, wie der prämaturen Thelarche, Adrenarche oder Pubarche, die keiner Therapie bedürfen.

Synonyme

- vorzeitige Pubertätsentwicklung
- early puberty
- zentrale Pubertas praecox
- periphere Pubertas praecox
- GnRH-abhängige Pubertas praecox
- GnRH-unabhängige Pubertas praecox

Keywords

- Thelarche
- Adrenarche
- frühnormale Pubertätsentwicklung
- Brustentwicklung
- Gynäkomastie
- LHRH-Agonist
- GnRH-Therapie
- LHRH-Test
- Tanner-Stadien

Definition

Die Pubertas praecox beschreibt das vorzeitige Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale. Bei Mädchen bedeutet das eine Brustentwicklung vor dem 8. Lebensjahr bzw. erste Regelblutung vor dem 9. Lebensjahr, bei Jungen ein Hodenvolumen >3ml vor dem 9. Lebensjahr.

Epidemiologie

Häufigkeit

- Die geschätzte Inzidenz liegt bei 1:5000 bis 1:10000.
- Idiopathisch, ohne erkennbaren Grund, ist die vorzeitige Pubertät in 90% der Fälle bei Mädchen und in 50% der Fälle bei Jungen.

Altersgipfel

- keine eindeutige Angabe möglich, da Altersspanne zwischen dem 6. und 8. Lebensjahr

Geschlechtsverteilung

- Die zentrale Pubertas praecox kommt bei Mädchen 5- bis 20-mal häufiger vor als bei Jungen.

Prädisponierende Faktoren

- Es besteht eine Prädisposition für die Entwicklung einer zentralen Pubertas praecox bei Patienten mit Meningomyelozele, mit Hydrozephalus, mit Neurofibromatose Typ 1, mit neonataler Enzephalopathie und nach niedrigdosierter ZNS-Bestrahlung.
- Kinder mit syndromalen Erkrankungen und adoptierte Mädchen aus Entwicklungsländern können ebenfalls überproportional häufig eine zentrale Pubertät entwickeln.

Ätiologie und Pathogenese

- zentrale (komplette, echte) Pubertas praecox:
  - vorzeitige Ausschüttung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)
  - GnRH-abhängige vorzeitige Pubertätsentwicklung
  - Ursachen:
    - Hirntumoren (v.a. Hypothalamus-Hypophysen-Region)
    - Hirnfehlbildungen
    - Phakomatosen
    - idiopathisch
    - familiär
    - Hypothyreose
    - exogene Hormonzufuhr (Gonadotropine ↑)
- Pseudopubertas praecox:
  - vorzeitige Pubertätsentwicklung ohne Aktivierung der GnRH-Neurone
  - GnRH-unabhängige vorzeitige Pubertätsentwicklung
  - Ursachen:
    - adrenogenitales Syndrom (AGS)
    - androgen- oder östrogenaktive Nebennieren- oder Gonadentumoren
    - McCune-Albright-Syndrom
  - Ovarialzysten und schwere Hypothyreose
- inkomplette Pubertas praecox
- Unterformen des Krankheitsbildes ggf. mit Einordnung in verschiedene Risikogruppen

Symptomatik

- komplette Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox: vorzeitiges Auftreten
  - der Brustentwicklung

    - der Pubes- und Axillarbehaarung
    - der Menses
    - des Penis- und Hodenwachstums
    - des Wachstumsschubs
    - von Akne
- inkomplette Pubertas praecox: Diese sind als Varianten ohne Krankheitswert anzusehen und erfordern in der Regel keine weiteren diagnostischen Maßnahmen.
- prämature Adrenarche/Pubarche:
    - frühzeitiger Reifungsschritt der Zona reticularis der Nebennierenrinde bewirkt Schweißgeruch, leichte Wachstumsakzeleration, leichte Schambehaarung, leichte Akne
    - kein Stimmbruch, kein Penis- oder Klitoriswachstum
    - keine Brustentwicklung
- prämature Thelarche:
    - frühzeitige Brustvergrößerung mono- oder bilateral mit sonst normaler Pubertät
    - keine verstärkte Pigmentierung von Mamille und Areola

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- diagnostischer Algorithmus s. Abb. 287.1 und Abb. 287.2
- Anamnese (neurologische Erkrankungen) und Familienanamnese (Pubertätsbeginn der Eltern und Geschwister)
- körperliche Untersuchung mit Bestimmung der Pubertätsstadien nach Tanner, bei Jungen Hodenvolumenbestimmung mittels Orchiometer
- Anlegen einer Wachstumskurve und Gewichtsperzentile
- Bestimmung des Knochenalters (Röntgen linke Hand, Referenz üblicherweise Greulich-Pyle)
- basales LH (luteinisierendes Hormon), FSH (follikelstimulierendes Hormon), Östradiol, Testosteron, TSH (thyreoideastimulierendes Hormon), fT4 (freies Thyroxin), hCG (humanes Choriongonadotropin), Prolaktin (möglichst morgendliche Blutentnahme, Verwendung eines Assays, dessen Cut-off-Werte an pädiatrische Limits adaptiert sind)
- Sonografie kleines Becken (Ovarien, Uterus), Hoden

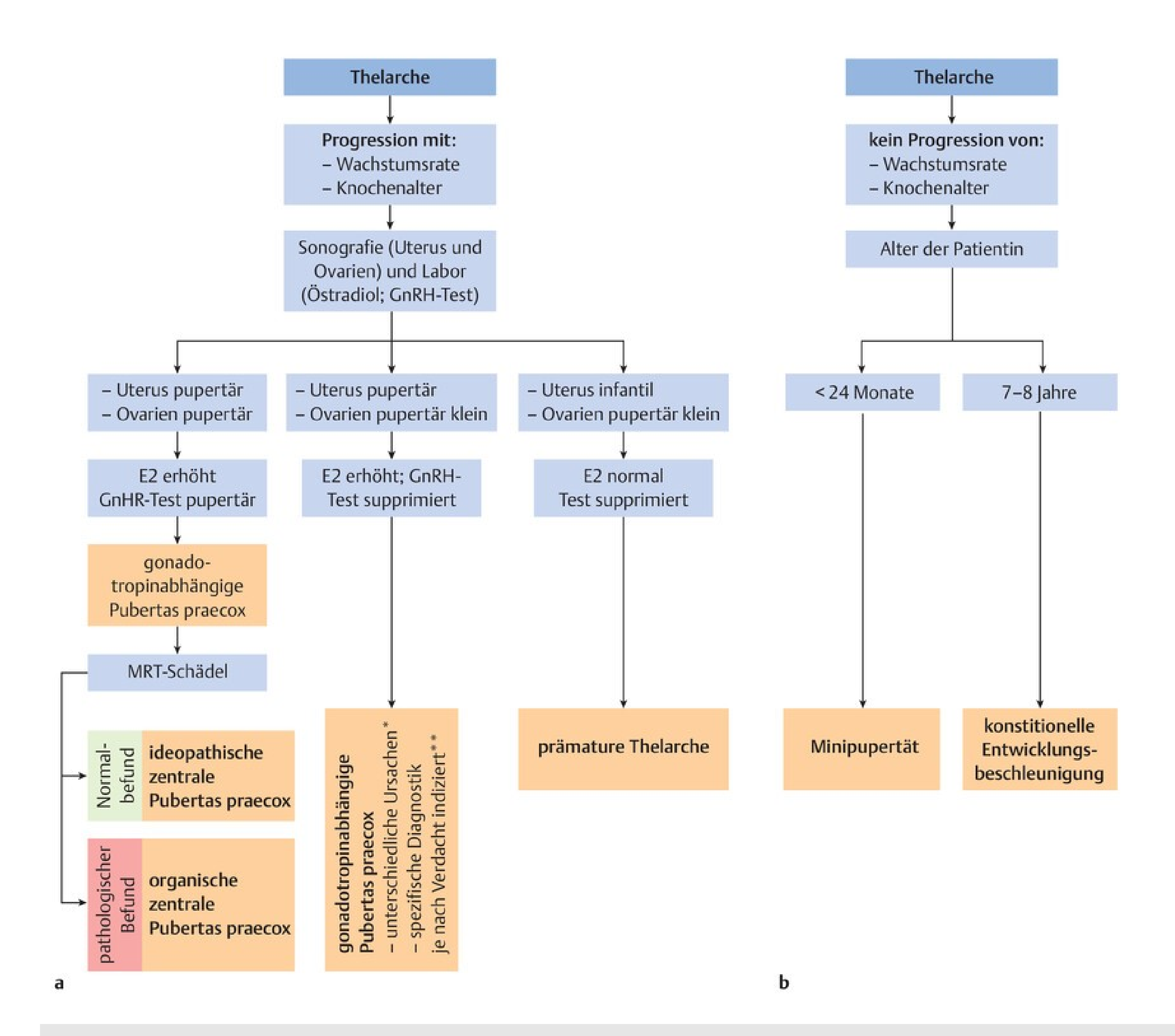


Abb. 287.1 Diagnostischer Algorithmus bei Mädchen.

a Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Pubertas praecox bei Mädchen bei Progression [1]. *Ursachen, z.B. adrenogenitales Syndrom, Hypothyreose, McCune-Albright-Syndrom, E2-produzierender Tumor, exogene Sexualsteroide. **z.B. Tumormarker (β-HCG [humanes Choriongonadotropin], α-FP [Fetoprotein]); Sonografie NNR (Nebennierenrinde), Abdomen; NNR-Hormon basal ggf. stimuliert.

b Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Pubertas praecox bei Mädchen ohne Progression [1].

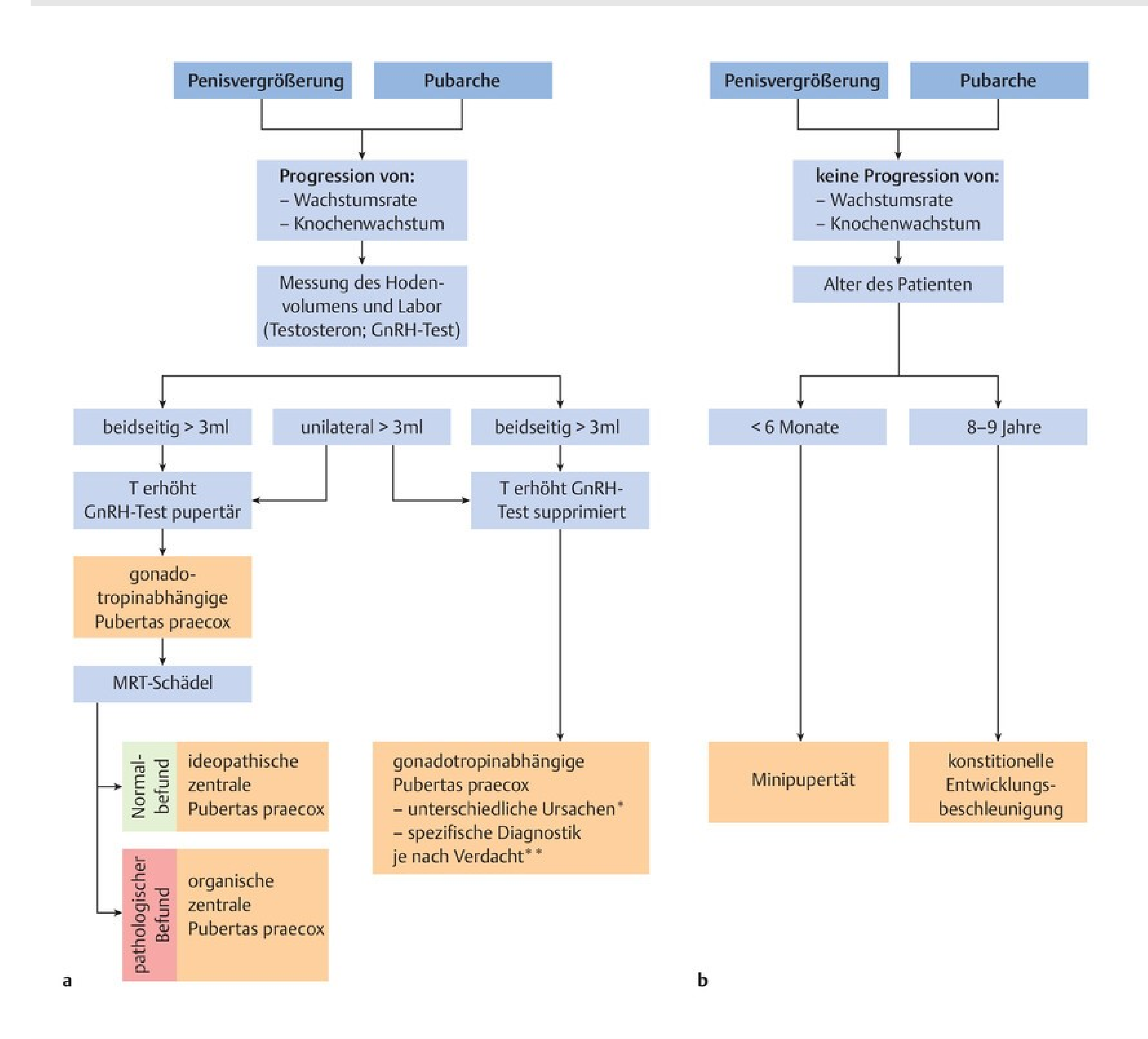


Abb. 287.2 Diagnostischer Algorithmus bei Jungen.

a Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Pubertas praecox bei Jungen bei Progression [1]. *Ursachen z.B.: adrenogenitales Syndrom, kongenitale NNR-Hyperplasie, Testotoxikose, McCune-Albright-Syndrom, Tumoren (Testes, NNR, Leber), exogene Sexualsteroide. **z.B. Tumormarker (β-HCG, α-FP); Sonografie NNR, Abdomen, Testes; NNR-Hormon basal ggf. stimuliert, Molekulargenetik. T = Testosteron.

b Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Pubertas praecox bei Jungen ohne Progression [1].

Anamnese

- komplette Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox:
  - Familienanamnese (Pubertätsbeginn der Eltern und Geschwister)
  - Eigenanamnese (neurologische Grunderkrankung, Zeitpunkt des Auftretens der ersten Pubertätsmerkmale)

Körperliche Untersuchung

- Ganzkörperstatus mit Bestimmung der Pubertätsstadien nach Tanner

Labor

- komplette Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox:
  - Hormone: LH, FSH, Östrogene, Testosteron, Androstendion, 17-OHP, Dehydroepiandrosteron (DHEAS), β-HCG im Serum
  - LHRH-Test: LH und FSH bei echter Pubertas praecox mit LHRH stimulierbar (LHRH-Test [LH-RH = luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon] s. Tab. 287.1), bei Pseudopubertas praecox nicht stimulierbar
- prämature Thelarche (nur in klinisch unklaren Fällen): LH, FSH, Östradiol im Serum
- vorzeitige Adrenarche/Pubarche (nur in klinisch unklaren Fällen):
  - Dehydroepiandrosteron
  - Androstendion
  - Testosteron
  - 17-Hydroxyprogesteron im Serum im Vergleich zur Altersnorm gering ↑

Tab. 287.1 Funktionstests von Hypothalamus, Hypophyse und Gonaden – Übersicht.

Prinzip/Fragestellung	Durchführung	Beurteilung
LHRH-Test (GnRH-Test)		
Stimulation der LH- und FSH-Bildung in der Hypophyse	LHRH (GnRH)-Gabe morgens 25µg/m² KOF i.v.; Messung von LH und FSH davor und 30min danach	Norm: LH und FSH ↑; fehlender Anstieg beweist nicht die Insuffizienz! große Streubreite der Werte erhöhte Basalwerte und abnormer Anstieg bei zentraler vorzeitiger Pubertät
HCG-Test (Jungen)		
Stimulation der Testosteronbildung im Hodengewebe	Testosteronbasalwertbestimmung → 5000E/m² KOF HCG i.m. → Testosteronbestimmung nach 72h	Norm: 5- bis 10-facher ↑ bei Kindern, 2- bis 20-fach bei Säuglingen

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- komplette Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox: Sonografie kleines Becken, Hoden
- prämature Thelarche (nur in klinisch unklaren Fällen): Sonografie der Ovarien und des Uterus, Sonografie der Brust

Röntgen

- komplette Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox: Knochenalter (Röntgen linke Hand)
- prämature Thelarche (nur in klinisch unklaren Fällen): Knochenalter (Röntgen linke Hand)

MRT

- komplette Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox:

- MRT-Schädel (Hamartom oder andere Raumforderung)
- evtl. MRT des Abdomens zum Ausschluss eines hormonproduzierenden peripheren Tumors

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 287.2

Tab. 287.2 Differenzialdiagnosen der Pubertas praecox.

Häufigkeit	Differenzialdiagnose	Bemerkungen
häufigste DD	prämature Thelarche	Anamnese: sehr früh auftretende, oft seit Geburt beschriebene Brustentwicklung bei Säuglingen, Kleinkindern Diagnostik: Sonografie Brust und kleines Becken keine Therapieindikation Beobachtung, da Übergang in zentrale Pubertas praecox möglich
zweithäufigste DD	Adrenarche, Pubarche	keine Brustentwicklung, keine Vergrößerung des Hodenvolumens, Schweißgeruch, manchmal Skelettalterakzeleration später Entwicklung PCOS möglich
dritthäufigste DD	physiologisch, Medikamente (Hormone, Digitalis, Isoniazid, Soja u.a.)	Anamnese: Badezusätze, Sojamilchkonsum, Medikamenteneinnahme Therapie: auslösende Noxe meiden
vierthäufigste DD	Gynäkomastie: Klinefelter-Syndrom, feminisierende Tumoren, Hepatopathie	Therapie der Grunderkrankung

DD = Differenzialdiagnose, PCOS = polyzystisches Ovarialsydnrom.

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- GnRH-abhängige (GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon) – zentrale – Pubertas praecox: medikamentöse Therapie mit einem GnRH-Agonisten:
  - Leuprorelinacetat-Depot 3,75mg s.c alle 28d (Enantone-Monatsdepot); Dosis: <20kg 1,88mg (½ Dosis), >20 kg 3,75mg (gesamte Dosis)
  - Triptorelinacetat-Depot 3,75mg s.c. oder i.m. alle 28d (Decapeptyl N 3,75mg Pulver und Lösungsmittel)
    - Dosis: <20kg 1,875mg (½ Dosis), 20–30kg 2,5mg (⅔ Dosis), >30kg 3,75mg (gesamte Dosis)
    - Cave: Verkürzung des Injektionsintervalls von 4 auf 3 Wochen bei schlechtem Ansprechen der Therapie und zu Therapiebeginn für die ersten 3 Gaben
  - Leuprorelinacetat 11,25mg s.c 90±2d (Trenantone 11,25mg); Dosis: <20kg 5,625mg (½ Dosis), >20kg 11,25mg (gesamte Dosis)
- Therapiedauer individuell, meist bei Mädchen bis zum 10.–11. Lebensjahr, bei Jungen bis zum 11.–12. Lebensjahr

Allgemeine Maßnahmen

- Ursache (z.B. Tumor, AGS [adrenogenitales Syndrom]) behandeln

Pharmakotherapie

- bei idiopathischer echter Pubertas praecox Gabe eines LHRH-Analogons

Nachsorge

- Behandlung sollte beim pädiatrischen Endokrinologen erfolgen.
- Therapiemonitoring:
  - Bewertung der Tanner-Stadien, der Längen- und Gewichtsentwicklung in 6-monatigen Abständen

    - gelegentliche Knochenalterbestimmung
- Bei Fortschreiten der Pubertätsentwicklung, meist in Zusammenhang mit Fortschreiten des Knochenalters, kann ein GnRH-Test zur Überprüfung der Suppression der HHG-Achse (HHG = Hypothalamus-Hypose-Gonaden) durchgeführt werden.
- Bei eindeutigem klinischem Stopp der Pubertätsachse ist ein GnRH-Test nicht unbedingt erforderlich.

Verlauf und Prognose

- Idiopathische komplette und inkomplette Formen zeigen später eine normale Entwicklung.
- abhängig von der Prognose der Grundkrankheit

Literatur

Quellenangaben

- [1] Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. S1-Leitlinie – Pubertas praecox (April 2019). Im Internet: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174–015l_S1_Pubertas-praecox_2019–05.pdf; Stand: 26.01.2023

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Carel JC, Eugster EA, Rogol A et al. Wit JM 2009 Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 123: e752–e762
- [2] Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med 2008; 358: 2366–2377
- [3] Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of sexual precocity. In: Grumbach MM, Hrsg. Control of Onset of Puberty. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1990

Quelle:

Schaaf K. Pubertas praecox/Pseudopubertas praecox. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/11LMBAQC